

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-952

(43) 公開日 平成5年(1993)1月8日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F. I.	技術表示箇所
A 6 1 K 31/64	A B U	7252-4C		
9/20	B	7329-4C		
31/64	A C X			
47/38	B	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2(全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平3-181820	(71) 出願人	000137764 株式会社ミドリ十字 大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号
(22) 出願日	平成3年(1991)6月25日	(71) 出願人	390009450 ベーリンガー マンハイム ゲゼルシャフト ミット ベシユレンクテル ハフツン グ BOEHRINGER MANNHEIM GESELLSCHAFT MIT B. ESCHRANKTER HAFTUNG ドイツ連邦共和国 マンハイム 31 ザン トホーフエルストラッセ 116
		(74) 代理人	弁理士 高島 一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トラセミド含有医薬組成物

(57) 【要約】

【構成】 トラセミド (0.1~2.0部、各重量部)、
ヒドロキシプロピルセルロース (1~10部) およびク
ロスカルメロースナトリウム (1~20部) を含有した
経口投与用医薬組成物 (錠剤)。

【効果】 得られた経口用医薬製剤は吸湿による外観の
変化がなく、保存安定性、体内吸収性に優れている。

(2)

特開平5-952

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 トラセミドまたはその塩、ヒドロキシプロピルセルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを含有した医薬組成物。

【請求項2】 トラセミド0.1～2.0部（以下重量部）、ヒドロキシプロピルセルロース1～10部、クロスカルメロースナトリウム1～20部を含有した医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、高血圧、浮腫の予防・治療剤、利尿剤などとして有用なトラセミド含有医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術・発明が解決しようとする課題】 トラセミド〔化学名、1-イソプロピル-3-(4-m-トリジン-3-ピリジル)スルホニル〕ウレア〕は高血圧症治療用の利尿剤などとして有用である。トラセミドを含有する経口投与製剤としては、主薬に例えば糖、デンプン、デンプン誘導体、セルロース、セルロース誘導体、離型剤、抗粘着剤などの一般的助剤を加え、常法で製剤化することが知られており、例えば乳糖、トウモロコシデンプン、二酸化珪素、ステアリン酸マグネシウムを配合した錠剤として投与されている（特開昭62-45576号公開特許公報）。

【0003】 一方、特に長期間保存した場合におけるトラセミド自体の保存安定性の改善、吸湿による製剤外観の変化の改善およびトラセミドの消化管からの吸収性がより一層改善され、バイオアベイラビリティの優れた医薬製剤の出現が望まれている。従って、本発明は従来技術によるこのような問題点を解決し、優れたトラセミドを含有する経口投与用製剤を提供することを課題とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは上記課題を解決するため、一般的な結合剤、崩壊剤、賦形剤、分散剤、溶解助剤等多数の成分中から特定成分の選択、組合せ、配合割合、溶出率、崩壊度、主薬安定性、主薬の吸収性等について広く検討した結果、トラセミド、ヒドロキシプロピルセルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを含有する組成物、さらには乳糖または／および結晶セルロース等の賦形剤およびステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を選択組合せた組成物、さらにまたこれらを一定比率で含有した医薬組成物が、いずれも経口投与用製剤として優れた特性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】 即ち、本発明はトラセミド、ヒドロキシプロピルセルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを含有した医薬組成物に関するものであり、特に好適にはトラセミド0.1～2.0部（以下重量部）、高置換度

ヒドロキシプロピルセルロース1～10部、クロスカルメロースナトリウム1～20部を含有した医薬組成物に関するものである。

【0006】 本発明において、トラセミドとしては、好適には例えば融点163～164℃の白色結晶、融点169℃の柱状晶、融点162℃の葉状晶のものが使用される。トラセミドの製法としては特開昭50-142571号、特開昭62-45576号の各公報等二記載の方法が例示される。トラセミドの塩としては薬理学的に許容され得るものであれば特に制限されず、例えば酢酸、コルク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、メタスルホン酸等の有機酸との塩、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸との塩が例示される。

【0007】 本発明では結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースが選択され、特に高置換度のものが好ましいことが判明した。このような高置換度ヒドロキシプロピルセルロースの置換度はヒドロキシプロピル基の含量（％）として、通常50～80％、好ましくは60～70％である。具体的にはヒドロキシプロピルセルロース（薬局方品）を用いる。

【0008】 本発明の医薬組成物には、さらに賦形剤、滑沢剤などを配合してもよく、賦形剤としては、乳糖、結晶セルロースなどが好適に使用され、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウムなどが好適に使用される。

【0009】 本発明の医薬組成物における各成分の配合割合は、通常トラセミド0.1～2.0部（以下重量部）、好ましくは0.5～1.5部、さらに好ましくは1～10部、ヒドロキシプロピルセルロース1～10部、好ましくは2～5部、クロスカルメロースナトリウム1～20部、好ましくは3～15部、さらに好ましくは5～10部である。本発明の医薬組成物に配合される他の成分の配合量は、賦形剤10～150部、好ましくは70～140部、さらに好ましくは100～130部、滑沢剤0.1～5部、好ましくは0.2～2部、さらに好ましくは0.5～1.5部である。

【0010】 本発明の医薬組成物は、高血圧、浮腫の予防・治療剤、利尿剤等として、好適には経口投与される。本発明の医薬組成物は常法により各成分を混合し、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤として製剤化される。

【0011】 本発明の医薬組成物の投与量は、患者の性別、体重、年齢、症状などに応じて変動するが、一般に成人では1日量としてトラセミドとして1～30mg程度であり、これを1日1～数回に分けて投与する。

【0012】

【実施例】 以下、本発明を具体的に説明するため、実施例および実験例を挙げるが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0013】 実施例1

トラセミド40gを乳糖1064g、ヒドロキシプロピ

(3)

特開平5-952

ルセルロース（ヒドロキシプロポキシル基含量62%）32g、クロスカルメロースナトリウム24gと混合し、水で造粒し、乾燥後に篩過した。このもの466gにクロスカルメロースナトリウム12.9gおよびステアリン酸マグネシウム3.2gを混合し、常法により打錠した。この操作により、1錠当たりトラセミド4mgを含む錠剤約2300錠を調製した。

【0014】実施例2

*
表1

No.	1	2	3	4	5	6
トラセミド	4	4	4	4	4	4
乳糖	134	134	128	128	134	134
ヒドロキシプロピルセルロース	4	4	4	4	4	
ポリビニルピロリドン						4
クロスカルメロースナトリウム	7					
カルボキシメチルセルロースカルシウム		7				
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース			13			
部分α化デンプン				13		
カルボキシメチルスターチナトリウム					7	
架橋ポリビニルピロリドン						7
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1	1	1

数値は錠剤1錠当たりの重量(mg)。

【0017】各組成物の崩壊時間、溶出率（30分間）を、第11改正日本薬局方の溶出試験に基づいて37℃、50.0mlの条件下に調べた結果は、表2に示すとおりである。

【0018】

【表2】

表2

No.	崩壊時間(分)	溶出率(%)
1	1.5	99
2	4.8	100
3	1.3	97
4	1.2	99
5	1.1	98

【0019】各組成物を40℃、75%相対湿度の条件下で14日間放置し、外観、硬度、重量変化を調べた結果を表3～5で示す。

【0020】

【表3】

*乳糖の代わりに結晶セルロースを用いて、実施例1に準じて錠剤を調製した。

【0015】実験例1

実施例1に準じて表1の組成からなる6種の製剤を調製した。なお、表中No.1は本発明の実施例、No.2以降は比較例を示す。

【0016】

【表1】

表3（外観）

No.	調製直後	3日後	14日後
1	—	—	—
2	—	—	—
3	—	—	—
4	—	—	+
5	—	—	+
6	—	++	

—：外観上の変化は特になかった。

+：錠剤表面の光沢がおちた。

++：錠剤表面が肌荒れた。

【0021】

【表4】

5
表 4 (硬度 (N))

No.	調製直後	3日後	14日後
1	85	55	55
2	87	58	62
3	80	51	48
4	74	45	46
5	85	63	63
6	48	20	—

【0022】

【表5】

表 5

No.	重量変化 (%)
1	0.756
2	0.533
3	0.948
4	0.809
5	0.886

【0023】各組成物を60℃で1ヶ月保存後に、類縁

フロントページの続き

(72)発明者 菊地 雅裕

大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1
株式会社ミドリ十字中央研究所内

(72)発明者 朱 裕子

大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1
株式会社ミドリ十字中央研究所内

(4)

特開平5-952

物質含量を調べた結果は表6のとおり。

【0024】

【表6】

表 6

No.	含量 (%)
1	1.04
2	1.12
6	1.02

【0025】実験例2

本発明組成物 (No. 1) をトラセミドとして4mg、イヌ (体重8~12kg、例数6) に経口投与したところ、24時間目までのトラセミドの血中濃度曲線下面積は 40.5 ± 7.8 ($\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{hr}$) であった。

【0026】

【発明の効果】以上説明したように、本発明のトラセミド含有医薬組成物は、トラセミドまたはその塩を主薬とし、ヒドロキシプロピルセルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを選択することによって、トラセミド自体の保存安定性、吸湿による製剤の外観の変化、トラセミドの吸収性ひいてはバイオアベイラビリティ等が改善されるという効果を有するものである。

(72)発明者 近藤 伸夫

大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1
株式会社ミドリ十字中央研究所内

(72)発明者 山内 紘一

大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1
株式会社ミドリ十字中央研究所内

(72)発明者 横山 和正

大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1
株式会社ミドリ十字中央研究所内